

201027126A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

精神病初回発症例の疫学研究
および早期支援・早期治療法の
開発と効果確認に関する臨床研究
（課題番号：H22－精神－一般－015）

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡崎 祐士（東京都立松沢病院）

平成23（2011）年5月

目 次

I. 総括研究報告	
精神病初回発症例の疫学研究および早期支援・早期治療法の開発と効果確認に関する臨床研究	----- 1
岡崎祐士	
II. 分担研究報告	
1. 精神病初回エピソード早期介入サービスの効果検証研究（J-CAP Study）多施設ランダム化比較試験(RCT)の準備と実施	----- 7
西田淳志、笠井清登、分島 徹、針間博彦、藤田 泉、原田雅典	
(資料) 1. 実施計画書	
2. 早期精神病のケースマネジメントハンドブック（EPPIC（2001）: Case management in early psychosis: a handbook. Melbourne:EPPIC）	
針間博彦 他訳（抜粋）	
2. 精神病初回発症例の疫学調査－重度精神疾患の長期転帰決定因に関する研究（DOSMeD)の再検討	-----60
中根秀之	
3. 精神病初回発症例の疫学調査	-----66
今村 明	
4. 精神病初回発症例の疫学調査	-----70
下寺信次	
5. 啓発心理教育資材の開発	-----74
宮田雄吾	
6. 中高生用精神保健啓発プログラムの開発と検証	-----124
佐々木 司	
7. 早期介入の精神保健システムにおける位置づけの検討	-----127
竹島 正	
8. 早期支援・早期治療における家族支援プログラムの開発:MERIDEN FAMILY WORKの概要とわが国に導入する際の課題	-----136
伊勢田 堯	
9. 精神病の早期支援・早期治療法をめぐる技術開発と人材育成にかかる研究	-----146
野中 猛	
(資料) 1. ケースマネジメント	
2. 認知行動療法	
3. 家族心理教育	
4. 就労支援	
5. 就学支援	
10. 精神疾患における早期介入プログラムの経済評価に関する研究	-----187
横山和仁	
11. 児童思春期精神科治療施設の初回エピソード精神病に対するサービス調査	-----200
伊藤弘人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----207
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----209

I. 総括研究報告

精神病初回発症例の疫学研究および早期支援・早期治療法の開発と効果確認に関する臨床研究

研究代表者 東京都立松沢病院長 岡崎祐士

研究要旨

統合失調症に代表される精神病性疾患は、今なお病因や本態が不詳で、社会生活の障害が強く、人類に大きな負担を強いる疾患である。しかし、近年、発症後早期からの支援や治療が転帰を改善することが明らかにされた。本研究は、そのような精神病の早期支援・治療サービスのデザインとその効果をわが国に置いて確立するのに必要な研究を行おうとするものである。研究代表者は19年度から21年度までのこころの健康科学研究事業で、思春期の精神病理を疫学的に明らかにするとともに、学校あるいは地域ベースに精神疾患への早期介入を行う必要性を明らかにするとともに、4か所に早期介入組織を立ち上げて、本研究の準備を整えた。

本研究では、本研究の対象となる精神病初回発症例への早期介入効果検証を中心課題として、関連する必要な研究を行う。精神病初回発症例の年間発生率等の疫学調査、早期介入技術開発、早期介入サービスの政策的・医療経済学的検討である。一方で、未治療期間短縮のための啓発を行う。また、医療サービスの質を落とさないように、スタッフの研修が重要である。これらの課題が連携して進められることが必要である。

いずれの研究においても初年度は各課題の立ち上げと予備的研究を行い、2年目に本格的研究を実施し、3年目は、得られた知見やその意義を広く発表する予定である。

本報告書は、研究初年度に当たる平成22年度の研究結果をまとめたものである。貴重な結果を含み、所期の目的が十分に達成されたものである。

A. 研究目的

本研究は精神病の早期支援・治療サービスのデザインとその効果を確立するのに必要な研究を行おうとするものである。よく知られてきたように、統合失調症の発症後なるべく早期に治療を開始すると、その後の入院回数、入院期間、陰性症状、あるいは生活機能水準を改善することが知られている。

そのために、①若年人口における精神病の新規発症率等の疫学的研究による把握と早期支援および医療サービスの需要と資源配分の目安の解明、②発症から2～5年間の臨界期の若年患者やその家族等への標準的診療と支援方法の開発、および質の高いサービスを提供できる相談支援技術の開発と確立、③転帰の改善および精神病未治療期間（DUP）の短縮等の効果を確認する臨床研究、④早期支援・医療をわが国の精神保健・医療システムの中に導入するためのシステム論的・医療経済学的検討、を行うものである。

統合失調症の発生率は、わが国ではWHOのDOS MeD研究として長崎市で実施され、年間発生率人口万対1、広義の基準では2という値が報告されているが、

実際、早期支援・医療サービスの量を規定する精神病新規発症率のデータはなく、今後の早期支援・医療サービスを確立していくために必須である。

申請者らはこころの健康科学研究事業において、英国やオーストラリアで開発された早期支援・治療に関する知識や技術を導入しながら、わが国独自の技術の開発に努めてきた。また、申請者らは、前記こころの健康科学研究事業によって、学校・地域をベースとする早期支援・治療施設を4か所、大学病院にこころのリスク外来を1箇所立ち上げた。これらの施設は、地域や学校の機関とすでに連携して早期介入に当たる準備ができており、臨床評価プロトコールも共通のものを使用しており、DUPの短縮や転帰改善のための働きかけと臨床研究が可能である。

本研究における早期介入事業においては、そのような準備条件が活かされる予定である。

B. 研究方法

本研究では、精神病初回発症例に対する早期介入サービスの開発とその効果検証をはじめとする以下の5つの主要課題に取り組む。（ ）内は分担担当研

究者を示す。

1. 精神病初回発症例の疫学調査

精神病早期介入サービスの対象と必要規模を推定するために、長崎市（人口44万人）（中根）、高知市（人口33万人）（下寺）の両市において、共通のプロトコール（WHO DOSMeD Studyを参考）を用いて、市内全精神科医療機関の協力を得て精神病初回発症例の年間新規発生率を調査する。初年度は、プロトコールの確定と調査実施に向けた連携体制の整備、及び予備的調査を実施する。2年目に12ヵ月間にわたる調査を実施。3年目はデータ解析を行い、長崎市及び高知市における精神病初回発症例の年間発生率を明らかにする。

疫学調査は、対象者を発見した医療機関に初診極早期に伺って協力への同意と臨床評価を行う。疫学的な検討には、西田、佐々木も加わって行う。

2. 早期介入サービスの効果確認研究

都立松沢病院（分島・針間・西田）、東大病院精神科（笠井）、ささがわ通り心身クリニック（藤田）、三重県立こころの医療センター（原田）の4施設において、若年（14-35歳）の精神病初回発症例とその家族に対し、ケアコーディネーターを主とする多職種チームによる共通のサービスコンポーネントを含む臨界期支援・治療を提供し、その効果を、従来の医師のみによる外来診療による治療効果と比較検討する。すでに上記4施設では、実際のサービス提供が開始されている。研究初年度は、支援・治療・アセスメントプロトコールの確定、合同スタッフ研修を実施し、被験者のリクルート及びベースラインアセスメント、アウトリーチを含む臨界期支援・治療（介入）を開始。2年目は症例数を拡大し、6ヵ月後、9ヵ月後、12ヵ月後のアウトカム評価（再発率、入院率、治療脱落率、サービス満足度、QOL、PANSSを指標）を実施。3年目には、最大18ヵ月後のアウトカム調査を完了予定である。

4施設で120症例以上を目標とし、比較対照群については、各施設記録情報から無作為抽出したhistorical cohortと、松沢病院など一部施設では従来の外来治療例であるprospective cohortを対照群として設定し、最大18ヵ月後の評価を行い、介入群との比較検討を行う（予備的調査に基づくパワー計算の結果、各群約40症例を目標）。ただし、松沢病院では、無作為割付比較試験を追求する。

3. 早期介入専門スタッフの育成研修プログラムの開発

早期介入サービスにおいて中心的役割を果たすケアコーディネーターなど専門スタッフ対象の育成研修プログラムを開発する（野中、伊勢田、針間）。海外の研修教材やプログラム情報を収集し、日本で実

施しやすい研修プログラムを開発（伊勢田、針間、野中）し、早期介入実践5施設のスタッフ対象に研修を行う。初年度は、教材および研修プログラム試案を開発し、合同研修会での試用の後、完成する。2年目は、完成した教材、研修プログラムにより2度目の研修を実施、他施設を含むケアコーディネーターの研修を行う。3年目には教材、研修資料を出版（宮田）は、ユーザーの意見を組み入れつつ、若年患者や家族用の心理教育資料、ブックレットの開発を行う。

4. 未治療期間短縮のための啓発戦略の検討

初年度は、臨界期支援・治療を提供する上記5施設の協力を得て、精神病初回発症例の未治療期間（DUP）と受診経路についてのモニタリング調査を継続的に実施する（西田）。2年度目以降は、初年度調査の結果を踏まえ、未治療期間の長期化と関連する受診経路に対し、効果的な啓発の在り方を検討し、啓発介入を行う（西田・藤田）。啓発、3年目は、その効果を検証する。心理教育資料の開発（宮田、西田）は並行して行う。

5. 早期介入サービスの政策的検討・医療経済分析

早期介入実践における既存の精神保健関連資源の活用の可能性について、既存資料及び新たに実施する調査結果に基づいて検討する（竹島）。また、早期介入サービスの実施上必要となる医療資源の運用上の課題を明らかにするとともに、包括的臨界期サービスを可能とする診療報酬の在り方を検討する（伊藤）。早期介入サービスと従来の外来・入院サービスとのコストの比較を行い、費用対効果を検証する（横山）。

（倫理面への配慮）

介入研究及び疫学研究における対象者に対しては、必ずインフォームドコンセントを得て行うが、調査協力者がいつでも拒否できる条件を尊重して行う。研究実施に当たっては、すべての所属機関において研究計画の所属機関倫理委員会での承認を得る。疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日文部科学省・厚生労働省告示第2号）および疫学研究に関する倫理指針の施行について（平成14年6月17日付け文部科学省研究振興局長・厚生労働省大臣官房厚生科学課長連名通達）に則って実施する。介入研究においては、臨床研究に関する倫理指針（平成17年4月1日施行）に則って行う。

C. 研究結果

1. 精神病初回エピソード早期介入サービスの効果検証研究（J-CAP Study）：多施設ランダム化比較試験（RCT）の準備と実施

研究方法に記したように、当初計画はhistorical cohort 及びprospective cohortを対照群とする患者－対照研究を主とするものであったが、わが国とどまらずアジアに置いて、早期介入サービスの効果確認はなされていない。効果確認のためには、randomized control study(RCT)が必須である。したがって研究班としては、早期介入サービスをすでに開設し、共通の技術研修を受けたスタッフを擁する4つの臨床施設の多施設共同研究として、対照・ランダム化・単盲検・並行群間比較・検証的臨床試験を実施することにした。

RCT 実務者ミーティングにおける複数回の協議を経て、本介入試験に関するプロトコルの詳細を確定し、「研究実施計画書」を策定した(西田淳志ほかによる分担研究報告1.を参照)。研究実施計画書は、CONSORT 声明に準拠し、東京大学医学部臨床研究支援センターのコンサルテーションを経て作成されている。本介入試験は、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験受付(UMIN-CTR)への登録を申請し、医学誌編集国際委員会(ICMJE)によって、登録受理されている(受理番号:UMIN00005092)。

サンプル規模推定に基づいて、18カ月間の登録期間中に150名の症例登録を目指す。9カ月・18カ月間の介入の後、早期介入群と通常治療群のアウトカム(再入院、再発、治療脱落、社会機能など)を比較検証する。

すでに4施設のスタッフの複数回の研修会も実施し、倫理委員会の承認も終えて研究を開始し、症例登録も年度内に開始した。

本研究によって、わが国およびアジアではじめてのRCTによって精神病初回エピソード早期介入サービスの効果についての知見が得られるはずである。

2. 精神病初回発症例の疫学調査

長崎市(人口44万人)と高知市(人口33万人)において、精神病早期介入サービスの対象と必要規模を推定するために、長崎市で1979-1980年に実施されたWHO DOSMeD Studyを参考としたプロトコルを用いて、市内全精神科医療機関の協力を得て精神病(サイコーシス)初回発症例の年間新規発生率を調査する予定である。長崎大学医学系倫理委員会に研究計画を提出し、平成23年3月11日付で承認された(承認番号11022320)。長崎市内では、長崎県精神科病院協会と長崎県精神神経科診療所協会との調査協力についての同意が得られている。高知市に置いては倫理委員会の承認手続きが長崎市より遅れているが、市内の市内全精神科医療機関の協力は整っている(中根秀之、今村明、下寺信次の分担研究2、3、4を参照)。

3. 未治療期間短縮のための啓発戦略の検討

宮田がこの課題を分担した(分担研究報告)。初回エピソード精神病に特化した本人及び親向けの早期支援のツールの開発を行った。また、早期介入において重要なDUP短縮に向けて、子ども自身が直接精神疾患に関する知識を獲得できるようにするための啓発資料の開発も並行して行った。その結果、

(1) 初回エピソード精神病の子どもをもつ親のための心理教育教材の開発、として、【タイトル】『初回エピソード精神病の子どもを見守る「家族」のために』と題する教材(冊子)を企画し、作成した。

(2) 初回エピソード精神病を発病した子ども自身のための心理教育教材の開発、として【タイトル】『初回エピソード精神病の「本人」のために』を企画し、作成した。

(3) 中学生むけの啓発図書の出版、として【タイトル(予定)】『14歳からの精神医学——こころの病気ってなんだろう?』をある出版社から今秋出版予定の原稿を執筆した。

またDUP短縮のために、思春期児童を対象を定めたメンタルヘルスに関する直接的な啓発活動も継続的に行うこととなった。

この課題に関連した研究としては、佐々木が、中高校生の調査に基づく精神保健プログラム開発のために、国立大学附属中等教育学校で平成21年度より開始している精神保健調査のデータを解析した。「就寝時刻の不規則さ」、「いじめの被害経験」、「相談相手の有無」などが、GHQ-12で示される「不安・抑うつ」、あるいは希死念慮や自傷行為と有意に関連していることが明らかとなった。また希死念慮や自傷行為には「飲酒」も有意に関連していた。また同じ学校に通っている双生児は、非双生児に比べて、精神保健状態が優れていることも示唆された。双生児の所見は、自分をよく知っている双生児(兄弟姉妹以上)の存在が精神的な支持になっている可能性を示した。

竹島は、児童青年期のメンタルヘルスの問題が現場でどのように経験されているかを把握するため、2か所の学校で聞き取り調査を行った。生徒のかかえるメンタルヘルスの問題は多様で、学校所在地の地域性や、生徒個々の養育環境とも深く関係しており、家族全体の支援や、基本的な生活習慣を身につける段階からの支援が必要との指摘があったと報告している。

4. 早期介入技術開発および専門スタッフの育成研修プログラムの開発

野中猛は、精神病の早期支援・早期治療活動を実践するための技術を開発し、その活動をになう人材を育成するための研修方法を提言することを目的に研究を行い、ケースマネジメント、認知行動療法、家族心理教育、就労支援、就学支援について、先進諸国のガイドライン、先行文献を整理した。更に、既にわが国でも先行した活動実績からの聞き取り調査によって、諸課題を分析しメモを作成した。これを元にわが国に相応しい技術指針を開発する予定

である（野中猛の分担研究報告9を参照）。

伊勢田堯は、わが国に相応しい早期介入における家族支援の技術を開発するために、英国MERIDENプログラムの解析とわが国で開発沙汰統合失調症の心理社会的治療法である生活臨床の家族支援の視点を比較検討した。そして、両者の長所を取り入れた家族支援プログラムの概略を提示した（伊勢田堯の分担研究報告8を参照）。すなわち、①関係づくりのセッションはMFWのものを採用する。②情報の共有における家族心理教育の内容では、希望・アスピレーションを実現するための治療同盟を築くことを中心とするアプローチを採用する。③この家族心理教育は早期介入サービスを利用する家族全員に提供する。④サービスユーザー（患者）の希望・アスピレーションの特定の作業を進める。⑤この作業が困難な場合、コミュニケーション・スキル、問題解決のセッションを提供する。⑥更に困難事例の場合、家族史的検討と支援を提供する。⑦家族支援チームを創設し、集団的検討を行い、進捗状況をモニターする、の7点である。

5. 早期介入サービスの政策的検討・医療経済分析

横山は、精神科医療の経済的側面を検討してきたが、早期介入の経済的側面の検討の準備として、今年度は2人の入院+デイケア利用の症例の医療費を算出した。統合失調症の26歳と15歳の男性の2症例で、治療効果と診療報酬および病院・診療所の原価を検討した。診療内容は、病院と診療所とデイケア施設の連携により、薬物治療に加えて、疾患教育、心理教育、認知行動療法、就職あるいは復学を目標とした多職種チームによる個別対応プログラムが実施された。初診後約2年半で26歳症例は一般企業へ就職し、15歳症例は復学し大学へ進学することができた。26歳の症例の診療報酬は12,677,190円、原価15,249,128円であり、15歳症例の診療報酬は9,092,600円、原価11,082,027円であった。次年度以降、介入群と対照群を設定し、費用効果を比較検討する（横山和仁の分担研究報告10参照）。

伊藤弘人は、既存の児童思春期医療施設が児童思春期の初回エピソード精神病（First Episode Psychosis：以下FEP）患者に提供しうる支援と治療の現状を把握する調査を行った。児童思春期病棟は、一般精神科病棟群に比較して、積極的訪問診療に取り組みず、ケースマネジメントに取り組む人材がいないという回答が有意に多く、児童思春期病棟を有する病院群におけるサービスの拡充が必要であることを明らかにした（伊藤弘人の分担研究報告11を参照）。

D. 考察

進捗状況は、遅れているものはない。唯一、疫学研究の高知市における取り組みにおいて、倫理委員会審査が遅れているのみである。

研究の発展としては、早期介入サービスの効果確認研究において、臨床登録を行い、ウェブ上に公開して、RCTによって行うことになった。これはわが国だけでなくアジアで初めての臨床治験であり、多職種チームによる早期支援の効果が確認できるならば、新しい精神病治療指針に確かな根拠を与えるものとなる。

DUP短縮のために啓発については、啓発資料の開発は達成したので、次年度は志向による効果を検討する。

早期介入技術の開発の試案が作成されたが、次年度は洗練し、わが国に向けた技術を開発したい。

早期介入サービスの政策的検討・医療経済分析については、効果確認研究の進展に伴って、症例が得られるので、介入群と非介入群の経済的側面の分析が可能になることが見込まれる。

E. 結論

以上のように、本研究は所期の計画に従って進捗しており、早期介入効果確認研究は所期の改革を超えてRCTによる研究として進められており、大きな成果が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kinoshita Y, Shimodera S, ***Nishida A**, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y: Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophrenia Research* (in press). [査読あり]
- Oshima N, **Nishida A**, Fukushima M, Shimodera S, Kasai K, Okazaki Y, Sasaki T; Psychotic-like experiences (PLEs) and mental health status in twin and singleton Japanese high school students. *Early Intervention in Psychiatry* 4: 206-213, 2010. [査読あり]
- Nishida A, Sasaki T, Nihsimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, **Shimodera S**, Itokawa M, Asukai N, Okazaki Y (2010) Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged

12-15 years. Acta Psychiatr Scand. 121(4):301-7.

2. 学会発表

- Nishida A, Shimodera S, Sasaki T, Koike S, Yamasaki S, Okazaki Y: Risk of suicidal problems: A comparison of help-seeking and non-help-seeking groups of adolescents with psychotic-like experiences. International Early Psychosis Association (IEPA) Conference, Amsterdam (査読有・ポスター) [2010/11/30]
- 西田淳志・針間博彦: ARMS について Pros の立場から. ワークショップ『ARMS をめぐる Pros & Cons』. 第 30 回日本精神科診断学会. 福岡 [2010/11/11]
- 西田淳志: 統合失調症のリスク要因と発達疫学. シンポジウム『早期精神病研究最前線』. 第 32 回日本生物学的精神医学会. 小倉 [2010/10/07]
- 西田淳志・野中 猛・針間博彦: 初回精神病患者の地域ケアとケースマネジメント. 公開教育研修コース『早期介入』. 第 18 回日本精神科救

急学会. 大阪 [2010/10/14]

- 西田淳志: 精神病性疾患の早期介入の視点からのアセスメントとケアの着目点. ワークショップ『思春期の急性精神症状発現症例に関する症例検討』. 第 51 回日本児童青年精神医学会総会. 前橋 [2010/10/28]
- 西田淳志: 思春期の Psychotic-Like Experiences (PLEs) と関連する心理社会的要因. シンポジウム『統合失調症に対する心理社会的治療および研究』. 第 10 回日本認知療法学会. 名古屋 [2010/09/25]
- 西田淳志: 統合失調症の発達疫学. シンポジウム『統合失調症の思春期病態と早期介入』. 第 106 回日本精神神経学会学術総会. 広島 [2010/05/20]

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

II. 分担研究報告

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）
分担研究報告書

精神病初回エピソード早期介入サービスの効果検証研究（J-CAP Study）
多施設ランダム化比較試験(RCT)の準備と実施

研究分担者	西田淳志	財団法人東京都医学総合研究所	主任研究員
研究分担者	笠井清登	東京大学大学院医学系研究科	教授
研究分担者	分島 徹	東京都立松沢病院	副院長
研究分担者	針間博彦	東京都立松沢病院	医長
研究分担者	藤田 泉	ささがわ通り心・身クリニック	院長
研究分担者	原田雅則	三重県立こころの医療センター	院長

研究要旨

背景：近年、統合失調症など精神病性疾患の初回エピソードを経験している若者に対して、病初期の集中的・包括的・継続的な治療・支援を提供し、予後の改善を目指す「精神病早期介入サービス」の普及が各国で進んでいる。一方、我が国では、未だそうした専門サービスのモデルが確立されておらず、また、その効果についての実証的な研究もなされていない。本研究では、精神病初回エピソード症例に対する早期介入サービスのモデルを確立し、その効果を多施設無作為化割付試験（RCT）によって検証する。**方法：**本研究は、早期介入サービスをすでに開設し、共通の技術研修を受けたスタッフを擁する 4 つの臨床施設による多施設共同研究であり、対照・ランダム化・単盲検・並行群間比較・検証的臨床試験である。サンプル規模推定に基づいて、18 カ月間の登録期間中に 150 名の症例登録を目指す。9 カ月・18 カ月間の介入の後、早期介入群と通常治療群のアウトカム（再入院、再発、治療脱落、社会機能など）を比較検証する。**考察：**本研究によって、アジアではじめての RCT によって精神病初回エピソード早期介入サービスの効果についての知見が得られる。**臨床試験登録：**（受理番号：UMIN000005092）

1. 研究目的（研究背景）

精神病性疾患の初回発症（初回エピソード）は、思春期や成人期初期に集中する。初回エピソードを体験しながらも、適切な治療につながるまでの期間が 1 年以上に及ぶ若者も少なくなく、また、一度は治療につながりながら、まもなく治療中断し、再

発を繰り返す者も少なくない。

近年の研究によって、精神病初回エピソード後の数年間（5 年程度）の状態が、その後の中・長期的な予後を規定する可能性が示唆されるようになった（精神病臨界期仮説）。この病初期数年間の重要な時期を未治療のまま経過したり、治療中断を繰り返

返すことなどによって、重症化・慢性化に至るリスクが高まることが報告されている。

近年、各国では、こうした病初期の若者に対して、集中的・包括的・継続的なサービスを提供し、良好な回復を促す専門サービスが（精神病早期介入サービス）が普及している。具体的には、精神病初回エピソードを体験している若者とその家族に対して、アウトリーチなどによって積極的・継続的に関わり、適切な薬物療法のみならず、集中的な心理社会的治療を提供することによって、若者と家族が望む回復（リカバリー）の達成を目指すサービスである。

こうした専門サービスの効果について、近年、複数の国々でランダム化比較試験によって検証されている。英国・ロンドンで行われている精神病初回エピソード早期介入サービスの RCT 研究（LEO-Study）では、150名の精神病初回エピソード患者（15 - 40歳）を早期介入サービス利用群と通常治療群に無作為に割り付け、18カ月間の介入の後のアウトカムを比較している。その結果、再入院率や再発率、治療継続率、社会機能といった指標において、早期介入サービス利用群が、通常治療群に比べ、有意に良好なアウトカムを示していることが明らかとなっている。さらに、LEO-Study においては、サービスの費用対効果についても検証されている。通常治療群に比べ、早期介入群では、再入院率が顕著に低下することによって、治療等に要するコストが抑制されることが明らかとなっている。同様の結果は、デンマークの 500名規模の症例を対象とした RCT 研究（OPUS-Study）においても示されている。

一方、我が国においては、精神病初回エ

ピソード症例に対する早期介入サービスは、複数の萌芽的な実践はあるものの、未だ、十分に確立されていない。ゆえに、当然ながら早期介入サービスの効果検証研究も、これまで試みられていない。

本研究においては、国際的に普及されつつある精神病初回エピソード早期介入サービスの国内モデルを構築するとともに、それについての効果を高いエビデンスレベルで確認することを目的とする。

2. 研究実施に向けた準備

a. 多施設研究実施に向けた準備ミーティング

本研究事業は、平成 22 年 9 月に採択され、翌月（10 月 30 日）に第一回班会議を開催している。第一回班会議では、「初回エピソード症例を対象とした早期介入サービスの効果検証研究」について研究チームが組織され、研究デザイン、研究スケジュール、役割分担などが協議された。その際、早期介入サービスをすでに開設している 4 つの臨床施設が参加する「多施設ランダム化比較試験(RCT)」として行うことが決定された。第一回班会議の後、平成 23 年 3 月までに「RCT 実務者ミーティング」を月に一度の頻度で開催し、各施設実務責任者による継続的な協議が行われた。各施設の実務責任者は、各回のミーティングにおいて、それぞれの施設の準備状況と解決が必要な課題について報告するとともに、ミーティングの協議事項・決定事項を各施設関係者に伝達する役割を担った。各施設の研究責任者と実務責任者は、以下である。

<研究統括>

西田淳志（財団法人東京都医学総合研究所

主任研究員)

小池進介 (東京大学大学院医学系研究科博士課程)

<都立松沢病院>

研究責任者 :分島徹 (都立松沢病院副院長)

実務責任者 :針間博彦 (都立松沢病院医長)

<東京大学病院>

研究責任者 : 笠井清登 (東京大学大学院医学系研究科教授)

実務責任者 : 山崎修道 (東京大学病院リハビリテーション部)

<ささがわ通り心・身クリニック>

研究責任者 : 藤田泉 (ささがわ通り心・身クリニック院長)

実務責任者 : 市橋香代 (ささがわ通り心・身クリニック医員)

<三重県立こころの医療センター>

研究責任者 : 原田雅典 (三重県立こころの医療センター院長)

実務責任者 : 前川早苗 (三重県立こころの医療センター専門看護師)

b. 倫理委員会への申請・承認

平成23年3月1日からの臨床試験開始を目指し、多施設研究全体についての倫理審査を財団法人東京都医学総合研究所倫理委員会 (承認番号: 22-23)、および東京大学医学部研究倫理委員会 (承認番号: 3307) にて申請し、承認を受けた。また、介入試験に参加する他の3施設 (都立松沢病院、ささがわ通り心・身クリニック、三重県立こころの医療センター) においても各機関の研究倫理委員会に審査申請を行い、承認を受けている。倫理委員会において提出した患者様説明資料の一部を資料として添付する。

c. 研究実施計画書の策定と UMIN-CTR への登録

RCT 実務者ミーティングにおける複数回の協議を経て、本介入試験に関するプロトコルの詳細を確定し、「研究実施計画書」を策定した (資料 1)。研究実施計画書は、CONSORT 声明に準拠し、東京大学医学部臨床研究支援センターのコンサルテーションを経て作成されている。本介入試験は、大学病院医療情報ネットワーク臨床試験受付(UMIN-CTR)への登録を申請し、医学誌編集国際委員会(ICMJE)によって、登録受理されている(受理番号:UMIN000005092)。

d. RCT プロトコル論文の作成と投稿

上記の「研究実施計画書」に基づき、本介入試験のプロトコルについて論文をまとめ、国際誌 (TRIAL, STUDY PROTOCOL)への投稿を完了した(Koike & Nishida, in submission)。

e. 早期介入サービス・スタッフ研修

早期介入サービスの提供に際しては、そのスタッフに様々な支援・治療技術の習得が求められる。特に、患者にそれぞれ割り当てられるケアコーディネーターは、介入期間中、主治医と連携しつつ、患者・家族に対する包括的なサービスを提供する。そのため、家族支援、認知行動療法(CBT)、個別就労支援(IPS)をはじめ、様々な心理社会的支援技法に関する専門研修が必要となる。本研究に参加する4施設の臨床スタッフは、3年前より共同で以下の研修を受講し、それに基づいたサービス実践を行ってきた。

① 第一回精神病早期介入 セミナー（平成 21 年 3 月 15 - 16 日：横浜）

＜研修講師＞

Dr. Jo Smith（NMHDU イングランド早期介入プログラム 共同国家責任者）

Dr. Paul French（マンチェスター大学心理科学部心理学科 上級講師）

平成 20 年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業（代表：田崎耕太郎）の一環として行われた「第一回精神病早期介入セミナー」では、早期介入サービスが全国的に普及している英国・イングランドから、早期介入国家プロジェクト責任者 2 名を招請し、精神病早期介入に関する基本原則、ケースマネジメントなどの基本技法について 2 日間の集中研修を行っている。

② 第二回精神病早期介入セミナー（平成 22 年 3 月 3-4 日：東京）

＜研修講師＞

Dr. Jo Smith（NMHDU イングランド早期介入プログラム 共同国家責任者）

Dr. Paul French（マンチェスター大学心理科学部心理学科 上級講師）

平成 20 年度第一回研修セミナーに引き続き、第二回研修セミナーを平成 21 年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業（代表：長岡和）の一環として行っている。第二回研修会では、早期介入における家族支援（Dr. Jo Smith）、認知行動療法（Dr. Paul French）についての集中研修を行った。

③ 精神病初回エピソード症例・個別就労支援(IPS) 講習（平成 23 年 2 月 22 日：東京）

＜研修講師＞

Professor Geoff Shepherd（王立ロンドン大学精神医学研究所 客員教授）

精神病初回エピソード症例を対象とした個別就労支援(IPS)によって、その 7 割が就労可能となることが近年の諸外国における RCT によって報告されている。当該分野の第一人者である Professor Geoff Shepherd を招請し、具体的な早期介入症例についてのスーパービジョンを受け、さらに IPS の講義を受講した。

④ 4 施設合同スタッフ研修会（平成 23 年 1 月 8 - 9 日：東京）

各施設の研究責任者や研究協力者、および臨床実践に関わるスタッフが集まり、2 日間の集中研修会を行った。事例検討に比重を置き、各施設の早期介入実践についてピアレビューを行った。計 54 名の関係者が参加した（東京大学病院・会議室にて）。

なお、施設間のサービスの均質性を維持するため、4 施設合同研修会は、引き続き、定期的開催される予定であり、次回は平成 23 年 7 月に三重県にて、次次回は平成 23 年 8 月に東京にて予定されている。

⑤ 各施設内におけるスタッフ研修

上記の 4 施設合同研修会の他に、各施設で共通のテキストを用いた勉強会を定期的開催している。具体的には、豪国・メルボルンにおける早期介入専門サービス EPPIC から出版されている『早期精神病的ケースマネジメントハンドブック（2001）』を用いている。上記マニュアルは、原著者の承諾を得て、本研究の関係者らによって翻訳されたものであり、本介入試験におけ

る治療・支援の共通手引きとなっている(資料2)。

f. 評価者トレーニング

本研究は、独立した評価者によるブラインド評価によってアウトカムの一部を測定する。そのため、試験開始前に各施設にて独立評価者を定め、PANSS および modified-GAF の評価研修を行った。各独立評価者が共通のビデオ症例を参照し、PANSS による評価を行ったほか、共通の仮想事例について modified-GAF による評価を行い、それらの評価者間一致率について検討を行った。

3. ランダム化比較試験の研究手法

(以下、「研究実施計画書」の要点を抜粋)

a. 研究デザイン

本研究は、対照・ランダム化・単盲検・並行群間比較・検証的臨床試験として実施する。本研究における介入の性質上、二重盲検化は不可能であり、単盲検とする。すでに英国(LEO Trial)やデンマーク(OPUS Trial)において、ランダム化比較試験によって早期介入サービスの効果があるという報告があり、検出力が検討可能である。

b. 対象者

対象基準:15 - 35 歳の精神病初回エピソードの患者 (ICD-10 F2 & F3) であり、精神病症状発現後 5 年以内で、各施設によって定められたキャッチメントエリア内に居住している者。かつ、自由意思による文書同意が得られる者。

除外基準:病前 IQ70 以下、日本語での

コミュニケーションが不可能、病名・状態像未告知、非自発的入院中、処遇制限中、薬物・アルコール依存の合併、のいずれかに該当する者。

c. ランダム化 (図 1)

被験者の登録と無作為割付は、東京大学の大学病院臨床試験アライアンス臨床試験サポートシステム(UHCT ACRess)の中央登録によって行われる。各施設の研究者、もしくは研究支援員は、対象者の適格性の確認、およびインフォームドコンセントの後に、コンピューター症例登録を行う。割付形式は、層別・ブロック別・無作為化とする。ブロック化のサイズは、UHCT ACRess によって決定されているが、研究関係者、および臨床スタッフには明かされない。

d. 介入

介入期間と評価期間

本臨床試験では、精神病初回エピソード症例群に対し、18 ヶ月間 (1 年半) にわたり、早期介入サービスを提供し、その効果を通常治療群と比較する。早期介入サービス提供群においては、18 ヶ月の専門サービス提供期間終了後、通常治療に切り替えて、さらに 18 ヶ月後 (36 ヶ月目)、さらに 24 ヶ月後 (60 ヶ月目) のアウトカムを評価する (図 2)。

早期介入による治療

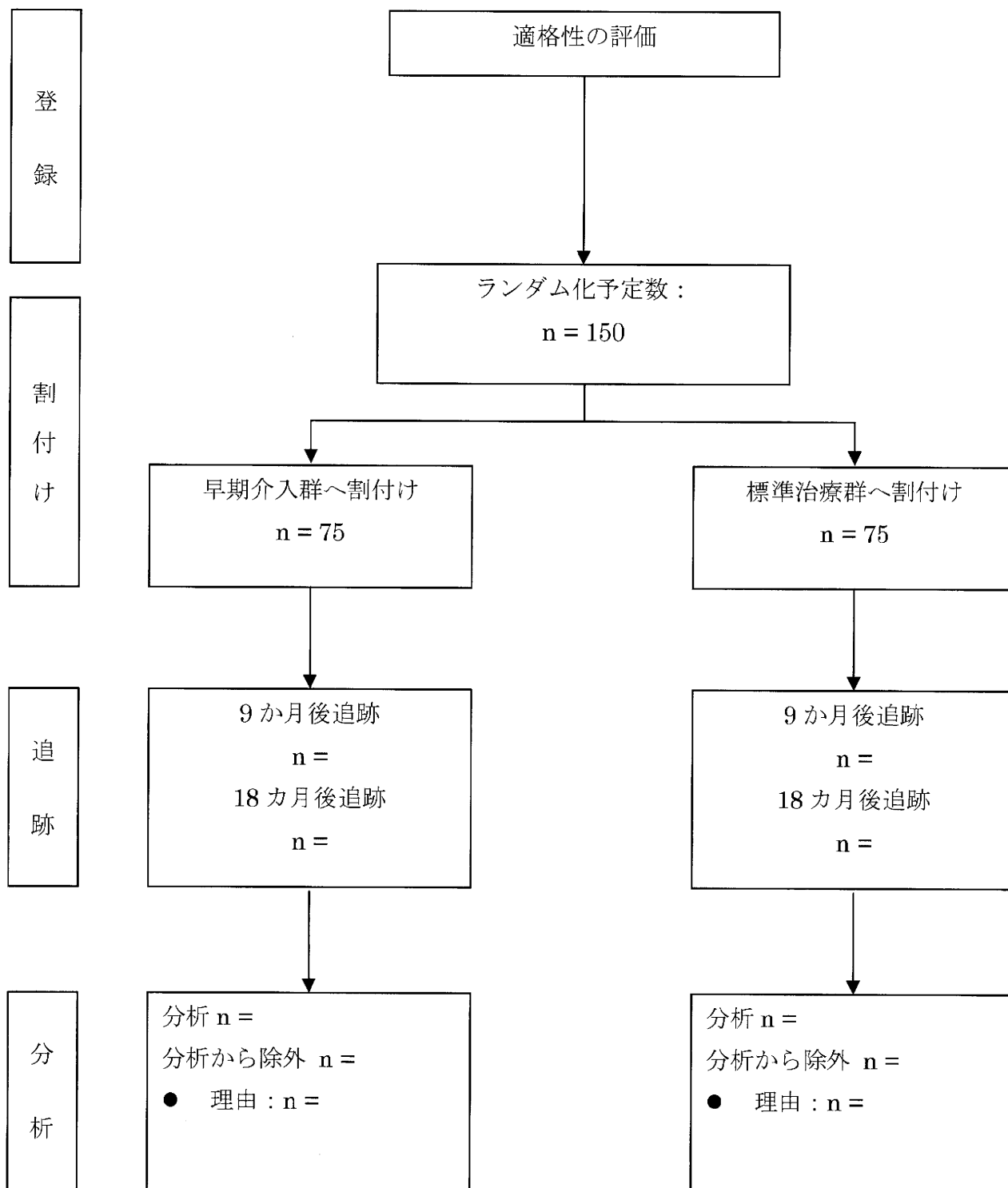
早期介入サービスにおいては、各患者に対し、包括的支援を主治医と連携して提供する「ケアコーディネーター」が割り付けられる。ケアコーディネーターは、上記の

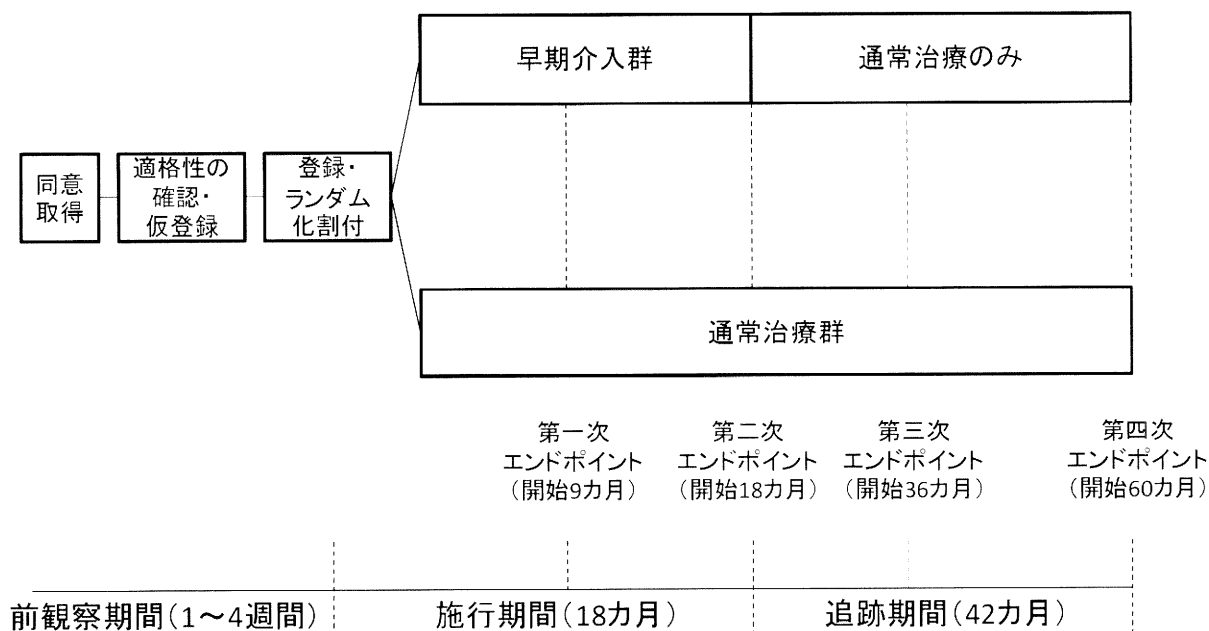
専門研修等を受講した PSW や看護師、心理職、作業療法士などパラメディカルスタッフが担当する。ケアコーディネーターは、初診後、主治医と連携しつつ、速やかに患者・家族のニーズに基づいてケアプログラム（ケアプラン）を策定し、それにそった包括的サービスを患者・家族に提供し、回復を支援する。特に、家族支援、認知行動療法的アプローチ、復学・復職支援など、心理社会的支援の提供主体となる。

また、ケアコーディネーターは、患者およびその家族との関わり(エンゲイジメン

ト)を強化し、安定的な治療関係を維持することによって、治療脱落を回避することを目指す。エンゲイジメントを強めるために、必要に応じて積極的アウトリーチを行う。薬物療法については、国際早期精神病学会が提案している早期精神病治療ガイドラインに準拠し、定期的に施設間で処方の変更レビューを行うこととしている。『早期精神病ケースマネジメントハンドブック (EPPIC) (2001)』に準拠した支援・治療を提供する（支援内容の詳細については「研究実施計画書」を参照）。

(図1 : CONSORT フローチャート)





(図 2 : 介入期間と評価時期)

標準治療

標準治療群については、各施設において通常行われている外来治療を提供する。主治医の判断で、デイケアや社会福祉サービスの利用を提案することもある。倫理的配慮の観点から、標準治療として最善の治療選択がなされるようにする。

e. アウトカムの評価

本研究では、早期介入サービス利用群、通常治療群の双方を縦断的に追跡し、9カ

月目、18カ月目、36カ月目、60カ月目のアウトカムを評価する。本研究のメインアウトカムは、「再入院」、「寛改・再発」「治療継続(エンゲイジメント)」、「復学・復職」、「社会機能 (GAF-F)」である。その他、(表 1)に示した情報を二次的なアウトカム指標として収集する(評価方法は「研究実施計画書」も参照)。主なアウトカムは、英国・イングランドの全国早期介入サービス評価(National EDEN)において用いられた評価基準に準拠している。

表 1 評価項目

評価項目	尺度
再入院率	
治療脱落率	
再発率	独立した評価者がカルテ、ケアプラン表などの診療記録より社会環境、症状に関する情報、転帰に関する臨床情報を取得し、完全寛解・部分寛解・寛解せず、および、完全寛解からの再発・部分寛解からの再発・再発せず、を判断するものである。臨床情報の取得は登録9カ月後、18カ月後、36か月後、60カ月後それぞれに本研究とは独立した情報取得者によって行われ、取得された臨床情報のみから独立した評価者が判断する。
社会機能	GAF-F
生活の質	WHO-QOL26
精神症状	PANSS, GAF-S
就学・就労率	教育的雇用や専門技能訓練の状況について、以下の程度を評価する。 4 ニート 教育・職業・専門技能訓練どれも行っていない 3 そのほか 主婦、ボランティア、職業訓練など 2 教育 1以外の教育、休学中も含む 1 高等教育 高卒以上の教育、専門学校、予備校を含む、休学中も含む 0 就労 16時間以上の賃金労働、休職中
自傷行為・自殺企図率・自殺既遂率	自らを死に至らしめるようなあらゆる手段を用いた行為。自殺の意図、および絶望のレベルが増加するにつれて、自殺のリスクも高まる。
ケースマネジメント介入回数、アウトリーチ回数・時間、外来診療回数	本指標は再発率の臨床情報の取得の際に、同様の方法によって取得する。通算回数のほかに、時間外・緊急受診回数、電話・メール等の受診・送信回数も含む。
直接費用、間接費用	

f. サンプルサイズの算出・データ解析

精神病初回エピソード早期介入サービスの RCT 研究は、これまで限られた数しかない。英国・ロンドンで行われた先行研究によると、早期介入サービス提供によって、18 ヶ月後の再入院率、社会機能回復に関して、通常治療群と比較し有意な改善が見られた。この結果から算出されるエフェクトサイズは、再入院率 (0.46)、社会機能回復 (0.58) であり、これらから推定される (G-Power 3 使用; alpha error = 0.05, beta error = 0.2) サンプルサイズは、それぞれ、150、96 である。この結果に基づき、本研究における目標登録症例数を 150 と設定した。本研究によって得られたすべての知見は、CONSORT 声明に準拠して報告する。

4. 費用対効果に関する共同研究

本臨床試験の結果に基づき、早期介入サービスの費用対効果分析を行う。ロンドンで行われた RCT-LEO Trial についての費用対効果研究を行った王立ロンドン大学精神医学研究所・Paul McCrone 教授との共同研究を行うこととなっている。

5. 介入試験の開始

本臨床試験は、平成 23 年 3 月 1 日から被験者登録を開始し、18 ヶ月間に渡って計 150 症例の登録を目指す。平成 23 年 3 月末現在、すでに 3 例の登録が完了している。

6. 考察

以上のように研究初年度においては、精神病初回エピソード早期介入サービスの効果を多施設ランダム化比較試験によって検

証する準備を整え、臨床試験の開始にこぎつけた。今後、目標症例数 150 例の登録を目標に各施設にて、被験者のリクルートを進めるとともに、サービスの質の評価等を維持するための研修やレビューを継続的に行っていくことが必要となる。

先行研究と比較し、本研究には、以下の強みがあると考えられる。

1. アジアで初めての精神病初回エピソード早期介入サービスランダム化試験となり、欧州における研究結果と比較しうる初めての知見が得られる。
2. 他の欧州における同種 RCT では、被験者のリクルートをしやすくするために、対象年齢域を広めにとっている (15 - 40 歳)。そのため、いわゆる「臨界期」の年齢的定義がゆるい傾向がある。本研究では、対象者年齢域を 15 - 35 歳と狭く定義している。

一方で、海外の先行研究における「通常治療」と比べ、我が国における「通常治療」は、ケアマネジメントをはじめ基本的な地域ケアのコンポーネントが不足した水準にあると推測される。そのため、地域ケアがある程度発展している海外の先行研究における通常治療群との比較よりも、さらに顕著な差が両群間において見出されるかもしれない。

本年度の研究準備を基礎とし、来年度以降の研究を着実に進め、精神病初回エピソードに対する早期介入サービスの効果に関する知見を確実に得たい。

7. 研究成果

8. 健康危険情報 なし

9. 研究発表

学会発表

- Nishida A, Shimodera S, Sasaki T, Koike S, Yamasaki S, Okazaki Y: Risk of suicidal problems: A comparison of help-seeking and non-help-seeking groups of adolescents with psychotic-like experiences. International Early Psychosis Association (IEPA) Conference, Amsterdam (査読有・ポスター) [2010/11/30]
- 西田淳志・針間博彦: ARMS について Pros の立場から. ワークショップ『ARMS をめぐる Pros & Cons』. 第 30 回日本精神科診断学会. 福岡 [2010/11/11]
- 西田淳志: 統合失調症のリスク要因と発達疫学. シンポジウム『早期精神病研究最前線』. 第 32 回日本生物学的精神医学会. 小倉 [2010/10/07]
- 西田淳志・野中 猛・針間博彦: 初回精神病患者の地域ケアとケースマネジメント. 公開教育研修コース『早期介入』. 第 18 回日本精神科救急学会. 大阪 [2010/10/14]
- 西田淳志: 精神病性疾患の早期介入の視点からのアセスメントとケアの着目点. ワークショップ『思春期の急性精神症状発現症例に関する症例検討』. 第 51 回日本児童青年精神医学会総会. 前橋 [2010/10/28]
- 西田淳志: 思春期の Psychotic-Like Experiences(PLEs) と関連する心理社会的要因. シンポジウム『統合失調症に対する心理社会的治療および研究』. 第 10

回日本認知療法学会. 名古屋 [2010/09/25]

- 西田淳志: 統合失調症の発達疫学. シンポジウム『統合失調症の思春期病態と早期介入』. 第 106 回日本精神神経学会学術総会. 広島 [2010/05/20]

論文発表

- Kinoshita Y, Shimodera S, *Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y: Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophrenia Research* (in press). [査読あり]
- *Oshima N, Nishida A, Fukushima M, Shimodera S, Kasai K, Okazaki Y, Sasaki T; Psychotic-like experiences (PLEs) and mental health status in twin and singleton Japanese high school students. *Early Intervention in Psychiatry* 4: 206-213, 2010. [査読あり]

10. 知的財産権の出願・登録 なし

11. 資料

資料 1). 研究実施計画書

資料 2). 『早期精神病のケースマネジメントハンドブック (2001)』

研究協力者

小池進介 東京大学大学院医学系研究科
博士課程

山崎修道 東京大学医学部附属病院リハ
ビリテーション部 臨床心理
士